Ueber das
Wesen der Euphyllinwirkung

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE
EINES DOCTOR MEDICINAE DER
UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON
ELISABETH REINHARD, RÖTHENBACH/Bern

BUCHDRUCKEREI WILDI, WANGEN b. O. — 1944.

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT BERN
DIREKTOR PROF. DR. W. FREY.

Ueber das
Wesen der Euphyllinwirkung

INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE
EINES DOCTOR MEDICINAE DER
UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON
ELISABETH REINHARD, RÖTHENBACH/Bern

AUF ANTRAG DES HERRN PROF. DR. W. FREY
VON DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT ZUM
DRUCK ALS DISSERTATION GENEHMIGT.

BERN, 10. Mai 1944.

DER DEKAN DER MED. FAKULTÄT
PROF. DR. E. GLANZMANN.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber das Wesen der Euphyllinwirkung.

Einleitung.

Alle Theorien der Harnbereitung fußen auf der Anatomie der Niere und haben somit zwei entwicklungsgeschichtlich ganz verschiedene Apparate zu berücksichtigen, nämlich die Glomeruli und die Tubuli.

Die Bowman'sche Theorie (1842) weist dem Glomerulus die Sekretion von Wasser und den anorganischen Salzen zu, während die übrigen charakteristischen Harnbestandteile von epithelialen tubulären Drüsenzellen sezerniert werden sollen.

Die mechanische Theorie von Ludwig (1844) sieht von jeder aktiven Zelltätigkeit ab und nimmt eine glomeruläre Filtration und eine tubuläre Eindickung durch Rückdiffusion von Wasser (Endosmose) an.

Heidenhain (1883) bekämpfte in weit ausgedehnten Untersuchungen die Ludwig'sche Theorie und verfocht mit einigen Modifikationen die Bowman'sche Sekretionstheorie.

Mit Cushny (1917) kam die Ludwig'sche Filtrations- und Rückresorptionstheorie in abgeänderter Form wieder zu Ehren. Danach handelt es sich in den Glomeruli um eine Ultrafiltration, d. h. um die Absonderung eines eiweißfreien aber sonst isomolekularen Filtrats, das durch aktive zelluläre Rückresorption von Wasser, Salzen und organischen Stoffen in den eigentlichen Urin verwandelt wird. Diese Theorie ist nun seither von Richards und seinen Schülern für den Frosch bewiesen worden. Sie wird damit auch für den Warmblüter wahrscheinlich, umsomehr als seither von amerikanischen Forschern (Smith und Mitarbeiter) Stoffe aufgefunden worden sind, die die Glomerulusmembran quantitativ passieren, von den Tubuli jedoch weder resorbiert noch sezerniert werden können. Es handelt sich dabei hauptsächlich um das Fructosepolysaccharid Inulin.

Die vorliegende Arbeit schliesst sich an die von Alving, Miller und Rubin ausgearbeitete und von Gukelberger und

Sanz modifizierte Inulinbestimmungsmethode an. Beide Verfahren bezwecken die Bestimmung der sogenannten Inulinclearance, die zahlenmäßig mit dem Glomerulusfiltrat übereinstimmt. Der Clearancebegriff geht auf van Slyke zurück und besagt nichts anderes als die Vergleichung der absoluten Substanzausscheidung im Urin mit dem entsprechenden Substanzgehalt im Blut. Schon die Ambard'sche Konstante für den Harnstoff beruht ja schlußendlich auf diesem Prinzip. Die Clearance einer bestimmten Substanz errechnet sich nun so, daß man die Konzentration des Stoffes im Urin durch den entsprechenden Plasmaspiegel dividiert. Man erhält damit eine Zahl, die uns anzeigt, um wieviel mal konzentrierter der Stoff im Urin als im Plasma erscheint. Nach der Filtrations- und Rückresorptionstheorie beruht dies auf der Eindickung des Glomerulusfiltrats durch die Tätigkeit der Tubuli. Man bezeichnet diese Zahl deswegen als Eindickungskoeffizient oder Eindickungsfaktor. Multipliziert man nun denselben mit der Minutenurinmenge, so erhält man den Clearancewert ausgedrückt in ccm Plasma. Man kann den Clearancewert noch anders umschreiben. Die pro Minute im Urin ausgeschiedene Substanz wird durch den entsprechenden Plasmawert dividiert; denn erst dadurch erhält man eine richtige Vorstellung von der Ausscheidungsarbeit der Niere. So ist es für die Niere einfacher, bei hohem Harnstoffspiegel im Plasma auch eine grosse Harstoffmenge im Urin ausscheiden, als wenn der Harnstoffspiegel im Plasma niedrig ist. Der Clearancewert gibt uns somit ein relatives Maß für die Ausscheidungskapazität der Niere für einen bestimmten Stoff gemessen in ccm Plasma, die pro Minute von der betreffenden Substanz befreit werden.

Nach der Filtrations- und Rückresorptionstheorie stellt jedoch der Glomerulusharn ein Ultrafiltrat des Plasmas dar. Der Clearancewert muß infolgedessen für alle Substanzen gleich groß sein, nämlich so groß wie das Glomerulusfiltrat. Da nun fast alle Substanzen der tubulären Rückresorption in mehr oder weniger starkem Maße unterworfen sind, so nimmt der Clearancewert dadurch entsprechend ab. Nur für das Inulin, das von den Tubuli weder sezerniert noch rückresorbiert werden kann, bleibt der ursprüngliche Wert erhalten. Deshalb stimmt die errechnete Inulinclearance mit dem Glomerulusfiltrat überein.

Durch den Vergleich der Inulinclearance mit den übrigen Substanz-Clearancewerten erhält man für jede Urinsubstanz denjenigen Anteil, der wieder rückresorbiert worden ist. Drückt man dieses Rückresorbat prozentual zum Glomerulusfiltrat aus, so erhält man für jede Substanz die prozentuale Rückresorption. Das Inulinverfahren gestattet somit bei gleichzeitiger Analyse von Plasma und Urin auf anorganische und organische Substanzen die Funktion der Niere genau zu analysieren. Es war somit das Mittel der Wahl, um die viel umstrittene Frage der Wirkungsweise der Diuretica zu prüfen.

Die diuretische Wirkung der Theobrominderivate besteht nach den meisten Literaturangaben (Meyer, Gottlieb) nicht nur in einer vermehrten Wasserausscheidung, sondern auch in einer Zunahme der NaCl-Ausfuhr. Trotz dieser recht eindeutigen Tatsache wird das Zustandekommen dieser Wirkung recht verschieden erklärt. Die eine Gruppe von Autoren verlegt den primären Angriffspunkt dieser Präparate extrarenal und sieht in der Diurse nur eine sekundäre Folge der Wirkung an der sogenannten Vorniere (Volhard), worunter das Körpergewebe im Allgemeinen gemeint ist. Asher und seine Schüler haben sich um den Ausbau dieser These in vielen tierexperimentellen Versuchen bemüht. Ihre Ansicht läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Die Theobrominderivate wirken in erster Linie auf vegetative Zentren des Z. N. S. ein. Von hier gelangen Impulse via Nervi splanchnici zum Körpergewebe, wodurch es zu einer Mobilisierung von Wasser und Elektrolyten und zur vermehrten Abgabe dieser Stoffe ins Blut kommen soll. Dies sei dann der Ausgangspunkt für die Nierenwirkung, da die empfindliche Nierenzelle schon auf kleinste Veränderungen der Blutzusammensetzung reagieren. Diese These stützt sich auf folgende Versuche: Curtis beobachtete nach Euphyllingabe beim Kaninchen einen raschen Chloranstieg im Serum. Auch der kleinste Chloranstieg soll danach noch in der Lage sein, eine Diurese auszulösen. Wurden nämlich die Chloride durch intraperitoneale hypotonische Lösungen abgelenkt, so daß kein Chloranstieg nach Euphyllinverabreichung sich einstellen konnte, so blieb auch die Diurese aus. Hartwich versuchte dann durch andersartige Erhöhung der Blutchloride eine Diurese in Gang zu bringen, indem er hypertonische NaCl-Lösung in die Bauchhöhle brachte. Der Blutchlorspiegel

stieg dabei wirklich rasch an, aber die Diurese setzte erst ein, wenn sich zwischen Blut und intraperitonealer Flüssigkeit Isotonie hergestellt hatte. Um aber eine rein mechanisch bewirkte Gefäßverengerung durch die Flüssigkeit ausschließen zu können, entnervte Shambough die Nieren, wodurch bekanntlich ein gefäßerweiternder Effekt zustande kommt. Die Versuche mit hypertonischer NaCl-Lösung verliefen jedoch gleich. Unter gewöhnlicher Verhältnissen führt dagegen die Entnervung zu einer qualitativen und quantitativen Veränderung der Permeabilität der Nierenzelle. So wird nach Kichikawa unter diesen Umständen die Wasserausscheidung und diejenige der Achloride und Chloride gesteigert, diejenige des Kreatinins vermindert.

Weitere Arbeiten der Asher'schen Schule betreffen die Abhängigkeit der Permeabilität der Gewebszellen für Chloride vom sympathischen N. S. So ergab sich in den Versuchen von Nakao eine Abnahme der Diurese, und ein nur geringer Chloranstieg im Blut nach Euphyllineinwirkung, nachdem durch Durchscheiden der Nervi splanchnici eine Unterbrechung der sympathischen Leitung von dem „Diuresezentrum" nach der Peripherie herbeigeführt worden war.

Erhöhte man dagegen die Gewebspermeabilität (Burrel und Roulston) auf allergischer Grundlage, nämlich durch Reinjektion von Pferdeserum, so wurde eine erhöhte Chlorid- und Elektrolytausfuhr beobachtet. Daß dabei auch die Permeabilität der Nierenzelle notleidet, ergibt sich aus dem Auftreten einer Glykosurie bei Blutzuckerwerten von 170-200 mg %. Die Permeabilität der Nieren soll auch nach den Versuchen von Nakao (Dyspnoe, Sauerstoffmangel im Blut) durch den Sauerstoffmangel im Blut herabgesetzt werden, indem sich die Diurese unter diesen Bedingungen auf die Hälfte reduziert. Der zentralnervöse Angriffspunkt der Diuretica wurde schließlich durch Molitor und Pick bewiesen, indem sie durch Narcotica (Luminal, Baldrian) die Coffein und Theobromindiurese aufheben konnten. Der Wasser- und Salzaustausch zwischen Gewebe und Blut soll dadurch verhindert werden und zwar durch den Ausfall eines übergeordneten Diuresezentrums in der Regio hypothalamica. Daß jedoch die Niere nicht nur sekundärer Schauplatz des Theobromineffektes sein kann, ergibt sich aus den Versuchen von Philipps und Bradford, Starling, Gottlieb und Magnus, Fletscher und Henderson und

schließlich Masuda, nach denen unter Euphyllin die Durchblutung der Nieren zunimmt.

Die Frage nach der Wirkungsweise der Theobrominderivate ist somit noch keineswegs abgeklärt. Eine erneute Bearbeitung dieses Problems mit der hierzu geeigneten Inulinmethode erschien uns deshalb angezeigt.

Methode.

Als Versuchspersonen dienten 18 nierengesunde Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Bern. Die Versuche wurden vormittags durchgeführt genau nach der Versuchsanordnung, wie sie in der Dissertation Sanz in extenso beschrieben worden ist. An Stelle eines Doppelversuchs wurde einfach die 1. Urinperiode als Kontrollversuch, die 2. als Euphyllinversuch durchgeführt. In der Mitte jeder Urinperiode wurde Plasma gewonnen, und am Beginn der 2. Urinperiode, d. h. unmittelbar nach der Miktion des Urins der ersten Urinperiode wurde eine Ampulle Euphyllin (0,24 g aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung) intravenös injiziert. Die gewonnenen 2 Urin- und 2 Plasmaproben wurden außer auf Inulin auch auf Kreatinin (Methode Gukelberger-Wyß), Harnsäure (im Plasma nach Folin-Wu, im Urin nach Benedickt), Harnstoff (nach Van Slyke und mit Hilfe der Ureasemethode), Phosphor (nach Bell und Doisy) Kalium (titrimetrisch als Kobaltnitritverbindung), Chlor (mit Mikromethode nach Ruszniak), Natrium (als Uranylacetatzinkfällung nach Folling) und Calzium (nach van Slyke und Sendroy) untersucht. Dies erlaubte uns, die absolute Ausscheidung in mg pro Minute, das entsprechende Plasmavolumen in ccm (die sogenannten Clearancewerte) pro Minute und die prozentuale Rückresorption für jede Substanz neben der Bestimmung des Glomerulusfiltrats zu bestimmen.

Ergebnisse.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen sind in 7 Tabellen zusammengefaßt. Tabelle 1 zeigt die absoluten Ausscheidungsverhältnisse pro Minute, die Tabelle 2 das entsprechende Plasmavolumen in ccm pro Minute (Clearancewerte) und die Tabelle 3 die prozentuale Rückresorption. Tabelle 4 gibt uns einen zahlenmäßigen Ueberblick über die

qualitativen Verndäerungen der Verhältnisse unter dem Einfluß des Euphyllins. In je drei weitern Tabellen finden sich die gefundenen absoluten und prozentualen Unterschiede zwischen der Kontrollperiode und dem Hauptversuch zusammengestellt und zwar in getrennter Weise die absolute Ausscheidung, die sogenannten Clearancewerte und die prozentuale Rückresorption.

1. Absolute Ausscheidung.

Aus Tabelle 1 ersehen wir, daß nicht bei allen Versuchen unmittelbar auf die Injektion von 0,24 g Euphyllin eine Diurese einsetzt. Immerhin trifft dies bei $^2/_3$ der Fälle zu, während in den übrigen teils eine unbedeutende Abnahme der Wasserausscheidung sich einstellt. Als sehr interessante Tatsache zeigt sich nun, daß mit Ausnahme von 3 Fällen (nämlich Fall 11, 12, 18) überall die absolute Ausscheidung von Wasser, Calzium, Natrium und Chlor sich gleichsinnig verändern, ganz gleichgültig ob es zu einer Zunahme oder Abnahme kommt. Diese Gleichsinnigkeit der Veränderung erstreckt sich in den 5 Versuchen (Fall 2, 6, 8, 10, 17) sogar auf alle untersuchten Substanzen. Bei den Versuchen 1, 7, 9, 11 und 16 fällt nur je eine Substanz in ihrem Verhalten aus der Reihe und bei den Versuchen 3, 4, 13 und 14 steht das Verhalten der organischen Stoffe (Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin) im Gegensatz zu demjenigen von Wasser Na, Ca und Cl, während K und P als Mittelgruppe sich bald der einen und bald der andern Gruppe in ihrem Verhalten angleichen. In keine dieser Gruppen passen dann schließlich die Versuche 12, 15, 18. — Die Tendenz zur gleichsinnigen Veränderung ist somit eine auffällige Tatsache, nur ihr Ausmaß tritt von Fall zu Fall verschieden stark in Erscheinung.

Aus den Durchschnittswerten der Tabelle 1 ergibt sich ein Zunehmen der Wasser-, Ca-, Na- und Cl-Ausscheidung auf der einen Seite und ein deutliches Abnehmen der Harnsäure-, Harnstoff und Kreatininausscheidung auf der andern Seite. P und K stehen auch hier in der Mitte.

Aus der ersten Kolonnengruppe der Tabelle 4 ergeben sich analoge Verhältnisse. So sehen wir die absolute Ausscheidung beim Wasser, Ca und vor allem beim Na und Cl mehrheitlich anwachsen. Selbst die Kaliumausscheidung wird in 10 von 18 Fälle nach Euphyllin größer, obschon ein

negativer Durchschnittswert zustande kommt. Bei der Harnsäure und dem Harnstoff halten sich die Zunahmen und die Abnahmen die Waage neben einigen Fällen, bei denen sich keine Veränderung der Ausscheidung eingestellt hat. Beim Kreatinin überwiegen die Abnahmen. Das Verhalten des Inulins interessiert in diesem Zusammenhang nicht, weil in der 2. Urinperiode infolge des absinkenden Blutspiegels in den allermeisten Fällen weniger Inulin ausgeschieden wird als in der Vorperiode.

Die Ergebnisse der absoluten Ausscheidung lehren uns 2 Dinge: Einmal die Tendenz zur gleichsinnigen Veränderung der absoluten Ausscheidung unter dem Einfluß des Euphyllins und 2. die Tendenz zur Vermehrung der absoluten Ausscheidung, die beim Wasser und Calzium vor allem beim Na und Cl sehr stark in Erscheinung tritt, beim P. und K. noch eben gerade nachgewiesen werden kann, bei den organischen Stoffen Harnsäure und Harnstoff undeutlich wird beim Kreatinin ins Gegenteil umschlägt.

2. Die relativen Ausscheidungsverhältnisse (Clearancewerte).

Die Veränderungen der Minutenurinmenge (Wasserclearance) haben wir im vorangehenden Abschnitt bereits besprochen. Als interessante Tatsache erweist sich auch hier das Zusammengehen der relativen Ausscheidung von Wasser-, Ca-, Na-, und Chlor, das nur in den Fällen 11, 12, 14, 18 nicht zutrifft. In den Versuchen Nr. 2, 6, 9, 10, 11, 17 erstreckt sich diese Gleichsinnigkeit sogar auf alle untersuchten körpereigenen Urinsubstanzen, während bei den Versuchen Nr. 1, 5, 7, 8, 15, 16 nur je eine Substanz außerhalb dieser Gesetzmäßigkeit steht. Bei den Versuchen Nr. 3, 4, 13, 14 zeigt sich ein gewisser Antagonismus zwischen den organischen Stoffen und der Wasser-, Ca-, Kochsalzgruppe wobei auch hier wieder K und P eine Zwitterstellung einnehmen, d. h. bald im Sinne der einen, bald im gegenteiligen Sinne sich verändern. Wenn sich nur in 2 Fällen Veränderungen ergeben, die zu keinen der genannten Gesetzmäßigkeiten eine Beziehung haben, so erkennt man daraus wiederum die Tendenz zur allgemeinen Umstellung der renalen Ausscheidung in diesen Versuchen, wie dies schon bei der absoluten Ausscheidung der genannten Stoffe zum Ausdruck gekommen ist. Beachtet man nun die durchschnittlichen

Clearancewerte, so stellen wir hier prinzipiell dieselben Verhältnisse fest, wie bei der absoluten Ausscheidung. Die anorganische Gruppe bestehend aus Wasser Na, Ca und Cl weisen eine deutliche Zunahme auf, während die organische Gruppe (Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) inklusive K und P abnimmt. Von ganz besonderer Bedeutung ist nun das bis jetzt nicht besprochene Verhalten der Inulinclearance, des Glomerulusfiltrats. Dasselbe nimmt durchschnittlich nur um 12,5 ccm zu. Dieser kleine Durchschnittswert gibt jedoch ein schlechtes Bild von den tatsächlichen Verhältnissen. Er kommt dadurch zustande, daß neben Versuchen mit starkem Anwachsen des Glomerulusfiltrats auch solche vorhanden sind, die eine starke Abnahme des Glomerulusfiltrats aufweisen. Die Tabelle 4 (Kolonne 2) trifft die Verhältnisse schon besser, indem sich dort in 10 von 18 Fällen eine Zunahme, in 4 Fällen ein Gleichbleiben und nur in 4 Fällen eine Abnahme nachweisen läßt. Die Tendenz zur Erhöhung tritt somit mehrheitlich in Erscheinung.

Was nun die übrigen Substanzclearancewerte in dieser Tabelle betrifft, so stellen wir etwa dieselben Verhältnisse wie in der 1. Kolonne dieser Tabelle (absoluten Ausscheidung) fest. Die anorganische Gruppe zeigt vorwiegend eine Vergrößerung, bei der organischen Gruppe vor allem beim Kreatinin überwiegen die Fälle mit Abnahme der Clearancewerte und K und P stehen ungefähr in der Mitte. Es besteht somit eine weitgehende Uebereinstimmung zwischen dem Verhalten der relativen und absoluten Ausscheidung.

Es stellt sich damit die Frage, ob die mehrheitlich beobachtete Minutenurinmenge und der Na-Cl- und Ca-Clearances mit der ebenfalls häufig vorhandenen Erhöhung des Glomerulusfiltrats zusammenfällt. Für die Fälle 1, 2, 7, 9, 15, 16, 17 trifft dies zu, bei den übrigen Fällen besteht jedoch kein Parallelismus. So sehen wir bei den Fällen 3 und 5 ein Gleichbleiben und bei Fall 4 sogar ein Kleinerwerden der Inulinclearance bei zunehmender Minutenurinmenge und anwachsender Ca-, Na- und Cl-Clearance. In Nr. 10 ist sogar eine Zunahme des Glomerulusfiltrats bei einer Abnahme aller übrigen Clearancewerte zu verzeichnen. Daraus läßt sich ableiten, daß bei Vergrößerung des glomerulären Angebots die Clearancewerte der übrigen Urinsubstanzen anwachsen können, aber nicht müssen.

3. Die tubuläre Rückresorption.

Wie bei den absoluten und relativen Ausscheidungswerten bildet hier das Wasser, das Calzium, das Natrium und Chlor eine Gruppe, die zu einheitlicher Veränderung im Euphyllinversuch tendiert. Dies trifft in 13 von 18 Fällen auch zu. Nur die Versuche Nr. 5, 12, 14, 15 und 18 machen davon eine Ausnahme. Diese gleichsinnige Reaktion besteht bei 8 Fällen in einer Abnahme der Rückresorption, bei 5 in einer Zunahme. Bei den Versuchen 4, 6, 10, 11, 16, 17 erstreckt sich die einheitliche Tendenz der Rückresorptionsveränderung sogar auf alle Substanzen und bei den Fällen 8, 9, 13 und 18 macht nur eine Substanz eine Ausnahme. Die Tendenz zur allgemeinen Veränderung der Rückresorption läßt sich somit in mehr als der Hälfte konstatieren.

Betrachtet man die Durchschnittswerte der Tabelle 3, so ließe sich auch hier wieder ein gewißer Antagonismus zwischen der Wasser-Salzgruppe und den organischen Stoffen herauslesen, indem die ersten eine Abnahme, die andern eine Zunahme der Rückresorption aufweisen. Diese Gegensätzlichkeit läßt sich unter den Einzelversuchen nur bei Nr. 1 erkennen. Bei den übrigen Einzelversuchen sind entweder die Werte durch das Band weg einheitlich verändert oder aber die Verhältnisse liegen viel komplizierter.

Aus Tabelle 4 Kolonne 3 zeigt sich schließlich zahlenmäßig das qualitative Verhalten der Einzelfälle. So sehen wir für das Wasser, Ca und für Na mehrheitlich eine Abnahme, für P, Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin vorwiegend eine Zunahme der Rückresorption. Beim Cl halten sich die Zu- und Abnahmen die Waage.

Die Tabellen 5, 6 und 7 orientieren uns über die Veränderungen der absoluten Ausscheidung, der Clearancewerte und der prozentualen Rückresorption. In den ersten 2 Tabellen finden wir neben den gewöhnlichen Differenzen in mgr bzw. ccm noch für jede Substanz die prozentuale Veränderung angegeben. Als Ausgangswert (100 %) diente der Wert der 1. Urinperiode (Vorperiode). Auffälligerweise ergibt sich nun bei den Unterschieden der absoluten Ausscheidung als Durchschnitt der 18 Versuche oft ein punkto Vorzeichen umgekehrtes Resultat. So zeigt z. B. die absolute Harnsäureausscheidung einen durchschnittlichen Unterschied von −0,01 mg pro Minute, während das arythmetische Mittel der prozentualen

Verschiebung + 9% ausmacht. Dies rührt davon her, daß unter Umständen kleine absolute Veränderungen prozentual viel ausmachen können oder umgekehrt, je nachdem der Ausgangswert der ersten Urinperiode klein oder groß ist. Infolgedessen konzentriert sich unser Interesse hauptsächlich auf die prozentualen Unterschiede.

Interessanterweise zeigt sich hier die größte durchschnittliche prozentuale Steigerung der absoluten Ausscheidung nicht beim Wasser, sondern beim Natrium. Die Vermehrung des Wassers folgt an 2. Stelle, diejenige für Ca und Cl erst in weitem Abstand. P. und Harnsäure weisen Steigerungen von unter 10% auf, während K, Harnstoff und Kreatinin sich beim Nullpunkt halten. Das Inulin interessiert in diesem Zusammenhang nicht, weil der Blutwert mit der Versuchsdauer immer kleiner wird und damit auch die absolute Ausscheidung im Urin.

Die durchschnittlichen prozentualen Veränderungen der Clearancewerte verhalten sich ähnlich. So steht auch hier das Na an 1. Stelle, auf die diejenige des Cl, des H_2^0 und des Ca in regelmäßigen Abständen folgen. Die Werte für den Harnstoff und die Harnsäure lingen zwischen 0 und + 5%, diejenigen für K, P und Kreatininfolgen hierauf in absteigender Richtung.

Besonderes Interesse verdient die durchschnittliche Steigerung des Glomerulusfiltrats um 29%. Sie liegt somit unter der Steigerung der Na- Cl- und Ca-Clearances. Dies bedeutet, daß die Vermehrung der genannten Clearancewerte nicht allein durch die Steigerung des Glomerulusfiltrats, sondern auch durch eine Verminderung der prozentualen Rückresorption dieser Stoffe zustandekommen muß. Tabelle 7 bestätigt diese Vermutung. Die Herabsetzung der prozentualen Rückresorption ist am höchsten für C1, es folgt unmittelbar anschließend diejenige des Wassers und des Ca. Die übrigen Stoffe werden im vermehrten Maße rückresorbiert.

Die Wirkung des Euphyllins ist somit keine obligate. Sie führt jedoch mehrheitlich zu einer Erhöhung der Wasser- Ca-, Na-, und Cl- Ausfuhr beruhend einerseits auf einer mehrheitlichen Vergrößerung des Glomerulusfiltrats und andrerseits auf einer überwiegenden Verminderung der Rückresorption der genannten Stoffe.

Diskussion.

Wenn man die ältere und neuere Literatur über das Wesen der Euphyllinwirkung durchsieht, so stößt man auf folgende 3 Erklärungsversuche:

1. Das Euphyllin soll die Durchblutung der Niere fördern. Seine allgemeine gefäßerweiternde Wirkung ist bekannt und plethysmographisch (Gottlieb-Magnus) nachgewiesen worden. Damit wird nun auch die vermehrte Urinabsonderung in Zusammenhang gebracht.

2. Als weitere Wirkung wird immer wieder eine verschlechterte Wasserrückresorption in den Tubuli angegeben, und man spricht hier in Analogie zu den Verhältnissen im Darm von einer Tubulusdiarrhoe (Meyer-Gottlieb). Damit wird auch die seit langem bekannte gleichzeitig in Erscheinung tretende Vermehrung der Chloridabgabe — teilweise sogar als ursächliches Moment — in Zusammenhang gebracht.

3. Als weitere Wirkung des Euphyllins wird die primäre Veränderung des Blutplasmas genannt. So ist von Asher und seinen Mitarbeitern am Kaninchen eine primäre Erhöhung der Chloride im Blut nachgewiesen worden als primum movens der diuretischen Euphyllinwirkung. Andere Autoren sehen die primäre Wirkung in einer Blutverdünnung (Meyer-Gottlieb). In beiden Fällen sucht man also die primäre Wirkung außerhalb der Nieren, und weist dem renalen Geschehen nur eine sekundäre Bedeutung zu.

Zu diesen 3 Fragen müssen wir grundsätzlich Stellung nehmen, wenn wir die gefundenen Tatsachen erklären wollen. Vorerst soll uns die 3. Frage beschäftigen. In Tabelle 8 sind 5 Doppelbestimmungen vor und $^3/_4$ Stunden nach der Injektion von 0,24 g Euphyllin enthalten. Die Durchschnittswerte weisen praktisch überhaupt keine Unterschiede auf und die Einzelwerte schwanken nirgends so stark, daß die Differenz über die Fehlerquelle der Bestimmungsmethode hinausgeht. Die Annahme, daß die diuretische Wirkung des Euphyllins durch eine primäre extrarenale Wirkung ausgelöst werde, läßt sich nach diesen Versuchen nicht aufrechterhalten.

Wie entsteht nun die von uns mehrheitlich festgestellte Vergrößerung des Glomerulusfiltrats? Hiefür gibt es prinzipiell 2 verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Entweder wächst der Filtratdruck an; die durchbluteten Glomeruli bleiben aber an Zahl gleich, oder es kommt zu einer Verstärkung und

Vermehrung der Durchblutung der Nierenrinde (mehr durchblutete Glomeruli bei gleichem Filtratdruck). Eine blutdrucksteigernde Wirkung ist jedoch vom Euphyllin nicht bekannt, hingegen der vasodilatierende und blutdrucksenkende Effekt. Nach den Untersuchungen von Gottlieb und Magnus ließ sich ja plethysmographisch eine Zunahme des Nierenvolums feststellen, was ja nur durch ein Anwachsen des Blutgehalts zu erklären ist. Die recht häufige Vermehrung des Glomerulusfiltrats ist somit eine Folge der verbesserten Nierendurchblutung.

Die Veränderungen der Rückresorption nach Euphyllin sind relativ wenig ausgesprochen. In den meisten Fällen kommt es allerdings zu einer Herabsetzung der Rückresorption für H_2O, Ca, Na und Chlor, während Kalium und Phosphor, ebenso die organischen Stoffe mehrheitlich besser rückresorbiert werden (Tab. 5).

Interessant ist jedoch die Tendenz zur allgemeinen Veränderung der Rückresorption wie bei den Versuchen 4, 6, 10, 11, 16, 17, wo die Rückresorption sämtlicher Stoffe sich gleichsinnig verschiebt und zwar bei Versuch 4 und 11 im abnehmenden und bei den übrigen im zunehmenden Sinn. Bei den Versuchen 8, 9, 13 und 18 fällt nur eine Substanz aus der Reihe, wobei die Rückresorption bei Versuch 8 und 13 abnimmt, bei den übrigen eine Zunahme aufweist.

Diese Tatsache hat ja wahrscheinlich mit der Euphyllinwirkung an und für sich nichts zu tun. Sie demonstriert nur, daß die tubuläre Rückresorptionstätigkeit nicht für jede Substanz einzeln gesteuert wird. Verändert sich dieselbe, so wirkt sich dies auf alle oder zum mindesten auf die Mehrzahl der anorganischen und organischen Substanzen aus. Diese Erscheinung wirft damit ein interessantes Licht auf den innern Mechanismus der tubulären Rückresorptionstätigkeit.

Der Euphyllineffekt läßt sich somit als primär renal erklären. Der Angriffspunkt ist dabei ein doppelter, d. h. sowohl ein glomerulärer wie ein tubulärer. Durch eine Vermehrung der Nierendurchblutung entsteht eine Erhöhung des Glomerulusfiltrats, das in seinem diuretischen Effekt durch den Rückgang der Rückresorption für Wasser, Ca, Na und Cl unterstützt wird. Ob daneben auch extrarenale Wirkungen vorkommen, läßt sich durch unsere Untersuchungen weder bejahen noch verneinen. Eine primäre Veränderung der Blutzusammensetzung spielt nach unsern Versuchen ursächlich keine Rolle.

Zusammenfassung.

Die diuretische Wirkung des Euphyllins ist in der Literatur wiederholt diskutiert worden. Unsere Untersuchungen bezweckten, mit Hilfe einer neuen Methode die Genese der Euphyllindiurese zu studieren. Hiefür bedienten wir uns des Inulinverfahrens, das die Bestimmung des Glomerulusfiltrats und der tubulären Rückresorption ermöglicht.

Bei 18 nierengesunden Patienten der Med. Universitätsklinik Bern wurde in einer Vor- und Hauptperiode die Nierenarbeit vor und unter der Einwirkung von Euphyllin untersucht und daraus die Schlußfolgerungen gezogen.

Die Euphyllinwirkung ist demnach kein obligate. In der Mehrzahl der Fälle stellt sich jedoch eine Erhöhung der absoluten Wasser-, Ca-, Na- und Cl-Ausscheidung ein. Diese beruht einerseits auf der sehr häufig auftretenden Vergrößerung des Glomerulusfiltrats und andrerseits auf einer mehrheitlich sich bemerkbar machenden leichten Verminderung der Wasser-, Ca-, Na- und Cl-Rückresorption.

Die Erhöhung des Glomerulusfiltrats beruht sehr wahrscheinlich auf einer vermehrten Durchblutung der Glomeruli, eine Folge des bekannten vasodilatierenden Effekts des Euphyllins. Die verminderte Wasser-, Ca-, Na- und Cl- Rückresorption stellt einen Eingriff in die zelluläre Leistung der Tubulusepithelien dar, worüber aber auch die heutige Forschung noch nichts Sicheres zu berichten weiß.

Daß es sich bei der Euphyllindiurese nicht um eine sekundäre durch Blutveränderungen ausgelöste renale Wirkung handelt, sondern um einen primären pharmakologischen Effekt am Nierenparenchym, ergibt sich aus dem negativen Ergebnis der während der Vor- und Hauptperiode gemachten Blutanalysen. Damit kann und soll das Vorhandensein anderer extrarenaler Euphyllinwirkungen nicht abgestritten werden. Diese machen sich keinesfalls so bemerkbar, daß bei der üblichen Dosierung Veränderungen der Blutzusammensetzung (Verdünnung oder Erhöhung des Chlorgehalts) zustande kommen, die erst sekundär die Diurese in Gang bringen. Die Annahme eines primären renalen Angriffspunkts des Euphyllins und damit auch der übrigen Purinderivate erscheint somit als bewiesen.

Literatur.

Adolf: The americ. J of Physiol. 65, 3
Aiello Guiseppe: Bioch. Z. 124, 192, 1921
Asher L: Bioch. Z 14, 1, 1908, Z. f. Biol. 45
Asher L. und Bruck: Z. f. Biol. 46
Bock und Iverson Biologiske Meddelser 3, 1 zit nach Wüscher
Bowman W.: Physiol. Trans. 1, 57, 73, 1842 zit. nach Ellinger Ph.
Curtis G. M.: Biochem. Z. 163, 109, 1925, Klin. Wschr. 1925, 824 4
Cushny E.: The secretion of the Urin. London 1917 zit nach Ellinger Ph.
Ellinger Ph.: Handbuch der normalen und path. Physiol. Bethe Bergmann Bd.
Fletscher und Henderson: Arch. exp. Path. 53, 15, 1905 zit nach Ellinger
Gottlieb und Magnus: Arch exp. Path. 45, 233, 1901 zit nach Ellinger
Gukelberger und Sanz: Z. ges. exp. Med. 110, 97, 1942
Gukelberger und Wyss: „ „ „ „ 111, 352, 1942
Hartwich A.: Arch. exp. Path. 111, 206, 1926
Heidenhain R.: Hermanns Handb. der Physiol. 5, 310 Leipzig 1883 zit nach Ellinger
Hohl H.: Bioch. Z. 173, 69, 1926
Kichikawa W.: Bioch. Z. 166, 362, 1925
Ludwig C.: Wagners Handwörterbuch der Physiol. 2, 634
Braunschweig 1844 zit nach Ellinger
Masuda T.: Bioch. Z. 175, 8, 1926
Meyer Gottlieb: Lehrbuch der exp. Toxikologie und Pharmakologie
Michaud: Z. f. Biol. 46
Molitor H. und E. P. Pick: Arch. für Path. und Pharmakol. 101, 169, 1924
Bioch. Z. 164 34, 1925
Nakao H.: Bioch. Z. 173, 41, 1926
Philipps O. D. F. und J. R. Bradford: J. of Physiol. 8, 117, 1887
Richards, Bott and Westfall: Americ. J. of Physiol. 123, 281, 1938
Smith: The Physiology of the Kidney: New-York Oxford University Press 1939
Starling E. H.: J. of Physiol. 24, 317 1899
Weber A.: Bioch. Z. 173, 69, 1926
Wüscher H.: Bioch. Z. 156, 426, 1925

Tab. No. 1

Euphyllinversuche.

absolute Ausscheidung.

	H_2O		Ca		Na		Cl		P		K		Harnsäure		Harnstoff		Kreatinin		Inulin	
No.	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%
1	870	2050	0,17	0,42	5,1	12,22	5,04	14,21	0,26	0,44	2,52	2,47	0,32	0,45	3,98	6,56	1,38	1,45	6,99	7,32
2	1250	5510	0,12	0,39	3,15	17,30	5,49	24,90	0,56	0,90	2,81	4,04	0,34	0,93	4,61	9,14	1,43	1,80	7,92	8,75
3	1120	2380	0,16	0,19	2,58	6,74	4,24	10,37	0,50	0,42	2,29	1,27	0,46	0,47	6,05	2,86	1,23	0,32	13,50	7,80
4	1560	1850	—	—	3,60	6,11	6,74	11,70	0,37	0,36	1,68	2,02	0,45	0,32	3,67	3,68	0,66	0,47	12,80	9,35
5	1000	1210	0,04	0,05	2,10	2,35	6,23	6,94	0,32	0,36	2,44	2,56	0,30	0,31	3,96	3,96	0,58	0,51	9,19	7,78
6	500	218	—	—	1,10	0,46	2,85	1,34	0,21	0,08	1,51	0,55	0,18	0,07	2,62	0.41	0,88	0,30	8,88	2,11
7	1070	2030	0,003	0,006	3,36	9,13	7,32	14,06	0,55	0,73	5,36	6,01	0,45	0,65	5,42	6,96	1,91	1,42	11,20	8,53
8	11550	7870	0,38	0,25	40,5	36,7	71,1	54,6	3,35	2,93	11,33	9,30	2,53	1,56	27,50	15,57	2,70	1,108	26,2	13,13
9	900	1710	0,06	0,07	4,43	8,23	6,27	12,5	0,44	0,52	2,93	3,42	0,41	0,52	6,98	8.90	1,52	1,21	9,55	8,26
10	1080	950	0,07	0,06	3,28	2,69	6,59	6,15	0,26	0,21	2,52	1,67	0,37	0,25	2,62	1,50	1,15	0,65	8,46	4,76
11	2000	1730	0,21	0,18	8,80	9,25	13,95	12,10	0,60	0,38	4,54	3,57	0,69	0,58	9,22	6,50	2,18	1,28	14,11	6,12
12	4750	4040	0,41	0,33	10,71	17,48	28,42	28,45	0,90	0,88	13,55	9,94	0,90	0,88	6,85	7,37	1,13	1,46	13,0	9,50
13	3440	5000	0,37	0,58	17,10	21,00	24,10	33,80	0,68	0,79	7,84	10,05	1,00	0,92	9,33	6,65	1,31	0,82	14,62	6,00
14	1290	1330	0,15	0,07	5,07	5,85	9,03	9,24	0,33	0.29	5,30	5,64	0,59	0,51	8,36	6,94	1.65	1,59	9,47	6,59
15	1330	1660	0,03	0,03	2,79	5,04	8,71	10,88	0,71	0,79	4,48	5,70	0,46	0,55	6,23	7,74	1,34	1,33	8,48	8,56
16	1270	1910	0,08	0,10	4,06	7,90	5,40	9.66	0,61	0,36	4,47	5,90	0,50	0,71	5.31	6,99	1,66	1,79	8,55	9,18
17	2100	2840	0,22	0,26	8,58	12,17	12,94	18,50	0,72	0,83	3,55	3,98	0,66	0,71	19,45	16,20	1,94	2,02	9,24	7,15
18	2110	1800	0,09	0,07	4,64	5,00	9,56	9,90	0,71	0,80	3,88	3,61	0,74	0,68	7,59	6,55	3,04	2,46	9,26	7,02
D	2180	2560	0,16	0,19	7,27	10,30	13,15	16,65	0,67	0,67	4,60	4,54	0,63	0,62	7,46	6,91	1,54	1,22	11,18	7,63

Tab. No. 2

Euphyllinversuche.

Clearanceverhältnisse.

	H_2O		Ca		Na		Cl		P		K		Harnsäure		Harnstoff		Kreatinin		Inulin	
No.	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%
1	0,87	2,05	1,03	3,85	1,52	3,65	1,58	3,79	8,2	14,2	12,8	12,6	8,1	5,67	22,8	31,4	68,73	72,78	124,46	202,54
2	1,25	5,02	1,13	3,63	0,88	4,85	1,46	6,62	20,2	32,3	15,0	21,0	5,4	14,80	21,0	40,8	50,18	63,85	74,05	121,40
3	1,12	2,38	1,55	1,85	0,82	2,14	1,18	2,89	19,7	16,65	19,7	10,9	7,65	7,90	28,6	13,5	44.8	13,76	77,50	73,30
4	1,56	1,85	—	—	1,14	1,95	1,67	2,93	6,0	5,70	9,12	10,9	10,80	7,75	21,05	21,2	31,2	22,55	121,99	83,44
5	1,0	1,21	0,42	0,48	0,55	0,62	1,54	1,72	4,91	5,61	8,65	9,0	4,54	4,74	14,24	14,21	32,2	28,19	72,10	75,12
6	0,5	0,22	—	—	0,34	0,14	0,71	0,33	3,39	1,31	6,87	2,48	6,36	2,39	13,72	2,16	31,7	10,82	100,7	101,35
7	1,07	2,03	0,04	0,07	1,17	3,23	2,87	3,57	25,73	33,9	23,23	24,52	5,54	8,00	19,51	25,05	83,04	61,59	97,0	119,20
8	11,55	7,87	4,30	2,70	11,78	10,62	15,59	12,04	158,00	112,65	46,66	38,17	43,54	26,84	133,10	81,13	232,96	94,61	436,54	258,9
9	0,90	1,71	0,62	0,81	1,42	2,43	1,33	2,56	9,80	10,82	12,61	14,76	8,27	10,60	18,15	37,67	90,45	102,62	58,2	125,21
10	1,08	0,95	0,69	0,60	1,03	0,85	1,47	1,38	5,53	2,93	10,00	6,73	7,83	5,33	10,09	5,78	72,51	46,27	123,55	277,21
11	2,00	1,73	2,06	1,78	2,54	2,54	3,16	2,77	12,74	8,03	21,02	16,49	11,76	10,76	43,60	30,79	131,00	75,6	226,8	124,39
12	4,75	4,07	3,90	3,50	2,70	4,39	5,51	5,45	64,55	63,09	59,19	39,85	16,20	15,76	29,88	32,15	94,05	122,1	158,65	172,57
13	3,44	5,00	3,80	5,80	9,05	11,10	5,10	7,25	17,96	20,85	38,60	49,30	26,08	24,25	78,66	55,90	108,36	67,5	297,22	160,4
14	1,89	1,33	1,35	0,71	2,85	3,27	1,75	1,79	12,13	10.25	24,38	24,87	9,20	5,91	38,52	31,93	69,76	66,23	134,54	134,55
15	1,33	1,66	0,31	0,52	0,70	1,25	1,82	2,27	2,90	3,22	19,82	25,23	5,05	5,67	21,39	26,58	57,23	54,43	57,96	90,97
16	1,27	1,91	0,75	1,00	1,25	2,46	1,48	2,58	16,50	7,00	22,60	29,50	7,38	10,75	31,90	41,20	44,70	46,50	122,0	270,00
17	2,10	2,84	2,11	2,50	2,56	3,84	3,66	5,33	14,40	18,80	16,00	19,30	9,71	10,15	55,50	55,00	135,0	140,0	130,0	251,0
18	2,00	1,80	0,87	0,63	2,30	2,62	2,18	2,18	5,35	6,15	18,85	17,48	7,60	6,72	26,60	27,40	152,08	170,0	882,0	993,0
D	2,18	2,56	1,56	1,90	2,48	3,44	3,00	3,74	22,7	20,2	21,4	20,7	11,15	10,20	35,4	31,9	85,0	70,0	138,5	171,5

Tab. Nr. 3

Euphyllinversuche.

% Rückresorption.

	H_2O		Ca		Na		Cl		P		K		Harnsäure		Harnstoff		Kreatinin		Inulin	
No.	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P	1 P	2 P
1	99,5	99,1	98,8	98,2	99,0	98,2	98,9	98,2	93,6	93,0	89,9	93,9	93,7	97,7	81,9	84,6	52,8	64,1	—	—
2	98,4	95,6	98,5	97,2	98,7	95,3	98,1	94,7	72,5	73,4	79,8	82,8	91,4	89,0	70,9	66,2	32,2	47,4	—	—
3	98,6	96,8	98,0	97,6	99,0	97,0	98,5	96,1	74,2	77,3	74,2	85,1	90,1	89,2	62,9	81,6	56,7	81,2	—	—
4	98,8	97,8	—	—	99,2	97,6	98,7	97,8	95,3	93,2	92,6	86,9	91,8	90,7	82,9	74,6	74,4	72,9	—	—
5	98,7	98,4	99,4	99,3	99,2	99,3	97,8	97,8	93,2	92,6	88,0	88,0	93,7	93,3	80,3	81,1	55,4	62,5	—	—
6	99,6	99,8	—	—	99,7	99,9	98,9	99,9	96,7	98,7	93,1	97,4	93,5	97,4	86,3	96,5	68,5	89,0	—	—
7	98,9	98,2	99,9	99,4	98,6	97,4	97,9	97,1	73,5	71,5	76,0	79,5	95,4	93,4	79,9	78,9	14,4	48,3	—	—
8	97,3	96,9	99,0	98,9	97,1	95,9	96,3	95,2	63,8	56,6	89,2	85,3	90,1	89,5	69,3	68,6	46,6	63,2	—	—
9	98,3	98,6	89,9	99,4	97,4	89,1	97,6	97,9	83,2	91,4	78,3	88,3	85,4	91,5	68,8	69,8	—32,3	+18,2	—	—
10	99,1	99,6	99,5	99,8	99,0	99,5	98,7	99,2	95,5	98,9	91,9	97,4	93,6	97,8	92,0	97,8	41,6	83,3	—	—
11	99,0	98,6	99,1	98,7	98,8	98,2	98,5	98,0	94,4	93,5	90,5	87,0	94,8	91,8	80,9	75,3	42,3	39,2	—	—
12	97,1	97,5	97,5	98,2	98,2	97,4	96,5	96,8	59,3	63,5	62,8	82,8	89,7	90,7	81,9	81,5	40,0	29,2	—	—
13	98,7	96,6	98,7	98,1	96,8	92,5	98,1	95,1	93,8	96,2	89,8	67,2	91,2	83,8	73,4	62,8	63,5	44,9	—	—
14	99,0	99,0	98,9	99,5	97,9	97,5	98,5	98,5	91,6	92,3	83,5	81,6	93,2	95,5	71,3	76,2	48,1	50,8	—	—
15	97,6	98,0	99,5	99,4	98,7	98,4	96,8	97,3	94,4	96,3	83,2	72,2	91,3	93,8	63,1	70,8	1,21	40,2	—	—
16	99,0	99,4	99,4	99,7	99,0	99,0	98,9	99,0	86,5	97,5	81,4	89,3	94,0	96,1	73,9	84,9	63,4	82,8	—	—
17	98,5	99,1	98,2	99,1	98,0	98,4	97,3	97,9	89,0	92,7	88,0	92,2	92,7	96,1	57,4	78,1	—3,85	+43,9	—	—
18	97,5	98,0	99,0	99,4	97,3	97,1	97,5	97,6	93,6	93,3	77,0	81,4	90,9	92,9	67,6	70,5	—85,4	—89,4	—	—
D	98,5	98,1	98,9	98,8	98,5	97,1	97,9	97,4	86,9	87,3	83,7	84,9	90,9	92,8	74,7	77,7	36,1	48,4	—	—

Tab. Nr. 4

Euphyllinversuche.

Tabellarische Zusammenstellung der qualitativen Veränderungen.

	Absolute Ausscheidung			Clearance			% Rückresorption		
	abgenommen	gleich	zugenommen	abgenommen	gleich	zugenommen	abgenommen	gleich	zugenommen
H_2O	5	1	12	6	—	12	9	1	8
Ca	5	—	11	6	—	10	7	3	6
Na	3	1	14	3	1	14	12	1	5
Cl	4	1	13	5	1	12	8	2	8
P	7	2	9	9	—	9	7	—	11
K	8	—	10	6	1	11	6	1	11
Harnsäure	8	3	7	10	—	8	8	—	10
Harnstoff	8	2	8	7	3	8	7	—	11
Kreatinin	12	1	5	11	—	7	5	—	13
Inulin				4	4	10			

Tab. No. 5

Euphyllinversuche.

Unterschiede der absoluten Ausscheidung.

	H_2O		Ca		Na		Cl		P		K		Harnsäure		Harnstoff		Kreatinin		Inulin	
No.	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%
1	+1180	+136	+ 0,25	+150	+ 7,12	+140	+ 8,27	+139	+0,19	+72	—0,05	— 2	+0,14	+43	+ 2,58	+ 65	+0,08	+ 6	+ 0,33	+ 5
2	+4290	+343	+ 0,27	+225	+14,15	+470	+19,41	+354	+0,34	+60	+1,23	+44	+0,59	+173	+ 4,53	+98	+0,39	+272	+ 0,83	+11
3	+1260	+113	+ 0,03	+ 19	+ 4,16	+161	+ 6,13	+145	—0,08	—16	—0,02	— 1	+0,01	+ 3	— 3,19	—53	—0,85	— 69	— 5,64	—42
4	+ 290	+ 19	—	—	+ 2,51	+ 70	+ 4,96	+ 74	+0,01	— 3	+0,34	+21	—0,13	+28	+ 0,01	0	—0,18	— 28	— 3,45	—27
5	+ 210	+ 21	+ 0,01	+ 25	+ 0,25	+ 12	+ 0,71	+ 11	+0,05	+14	+0,12	+ 5	+0,01	+ 4	—	—	—0,47	— 12	— 1,41	—15
6	— 282	— 56	—	—	— 0,64	— 58	— 1,51	— 53	—0,13	—62	—0,97	—64	—0,11	—63	— 2,21	—84,6	—0,58	— 66	— 6,77	—76
7	+ 960	+ 90	+0,003	+100	+ 5,77	+174	+ 6,74	+ 92	+0,18	+ 33	+0,05	+12	+0,2	+44	+ 1,54	+28	—0,49	— 26	— 2,67	—24
8	—3680	— 32	+ 0,13	— 34	— 3,8	— 9	— 16,5	— 23	—0,42	—13	—2,02	—18	—0,97	—38	—11,93	—43	—1,6	— 59	—13,17	—50
9	+ 810	+ 90	+ 0,01	+ 17	+ 3,8	+ 86	+ 5,2	+ 80	+0,08	+19	+0,49	+11	+0,11	+27	+ 1,92	+28	—0,30	— 20	— 1,29	—14
10	— 130	— 12	— 0,01	— 14	—0,59	— 18	— 0,44	— 6	—0,05	—22	—0,85	—34	—0,12	—32	— 0,12	— 5	—0,50	— 44	— 3,7	—45
11	— 270	— 14	— 0,03	— 14	+0,45	+ 5	— 1,85	— 13	—0,22	—37	—0,97	—21	—0,11	—16	— 2,72	—29	—1,0	— 5	— 7,99	—57
12	— 710	— 15	— 0,08	— 20	+6,77	+ 63	+ 0,03	—	—0,02	— 2	—3,61	—27	—0,02	— 2	— 0,52	— 8	—0,33	+ 29	— 3,5	—27
13	+1560	+ 45	+ 0,21	+ 57	+3,9	+ 23	+ 9,7	+ 40	+0,11	+16	+2,21	+28	—0,07	—7,3	— 2,18	—29	—0,49	— 37	—8,62	—59
14	+ 40	+ 3	— 0,08	— 53	+0,78	+ 15	+0,21	+ 2	—0,04	—13	+0,34	+ 6	—0,08	—14	— 2,42	—29	—0,06	— 4	—2,88	—30
15	+ 330	+ 25	0	0	+2,25	+ 81	+2,17	+ 25	+0,08	+11	+1,22	+27	+0,09	+22	+ 1,51	+24	—0,12	— 2	+0,08	+ 1
16	+ 640	+ 50	+ 0,02	+ 25	+3,86	+ 95	+4,26	+ 79	+0,25	+ 41	+1,43	+32	+0,21	+ 42	+ 1,68	+32	+0,13	+ 8	+0,63	+ 7
17	+ 740	+ 35	+ 0,04	+ 18	+3,59	+ 42	+5,54	+ 43	+0,11	+15	+0,43	+12	+0,05	+ 8	+ 1,75	+12	+0,08	+ 4	+2,09	—23
18	— 310	— 15	— 0,02	— 22	+0,36	+ 8	+0,34	+ 4	+0,09	+11	—0,27	— 7	—0,06	— 8	— 1,04	—14	—0,58	— 19	—2,24	—27
D	+ 380	+46%	+ 0,03	+27%	+3,03	+76%	+3,6	+23%	0	+3%	—0,06	0	—0,01	+ 9%	—0,45	0	—0,32	—1%	—3,55	—28%

Tab. No. 6

Euphyllinversuche.

Clearanceunterschiede.

	H_2O		Ca		Na		Cl		P		K		Harnsäure		Harnstoff		Kreatinin		Inulin	
No.	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%	Da	D%
1	+1,18	+136	+2,22	+136	+2,13	+140	+2,21	+140	+ 6,0	+73	−0,2	— 2	−2,43	−30	+ 8,6	+36	+ 4,05	+ 6	+ 78	+
2	+ 4,29	+343	+2,50	+221	+3,97	+ 451	+5,16	+353	+12,1	+60	+6,0	+40	+9,4	+174	+19,2	+89	+13,67	+27	+ 47	+
3	+1,26	+113	+0,31	+ 20	+1,32	+117	+1,71	+ 145	— 3,0	−16	−8,8	−44	+0,25	+ 3	−15,1	−53	−31,04	−69	− 375	—
4	+ 0,29	+ 19	—	—	+0,81	+ 71	+ 1,26	+ 75	— 0,30	— 5	+1,78	+ 19	−3,05	− 28	+ 0,15	0	— 8,65	−28	−38,6	—
5	+ 0,21	+ 21	+0,06	+ 14	+0,07	+ 13	+ 0,18	+ 12	+ 0,7	+ 14	+0,35	+40	+0,18	+ 4	— 0,03	0	— 4,01	−12	+ 3,0	+
6	−0,28	− 56	—	—	−0,18	− 54	− 0,38	− 53	— 2,08	−61	−4,39	−64	−3,97	− 62	−11,56	−84	−20,83	−66	+0,65	—
7	+ 0,96	+ 90	+0,03	+ 59	+2,05	+ 175	+0,70	+ 24	+ 8,17	+32	+1,29	+ 6	+2,46	+ 44	+ 5,54	+28	−21,45	−26	−22,2	+
8	−3,68	−32	−1,60	− 37	−1,16	− 10	−3,55	− 23	−45,35	−29	−8,49	−18	−16,7	− 38	−51,97	−39	−138	−59	−178	—
9	+ 0,81	+90	+ 0,15	+ 31	+ 1,01	+ 71	+1,23	+ 92	+ 1,02	+10	+2,15	+17	+2,33	+ 28	+ 195	+108	+ 12,17	+ 13	+67	+1
10	−0,13	−12	−0,09	− 13	−0,18	− 17	−0,09	− 6	— 2,6	−47	− 3,28	−33	−2,5	− 32	— 4,3	− 43	−26,2	−36	+154	+1
11	−0,27	−14	− 0,28	− 14	0	0	− 0,39	− 12	— 4,71	−37	−453	− 22	−0,6	— 5	−12,8	−30	— 5,54	— 4	−142	−1
12	−0,71	−15	−0,40	− 10	+1,69	+ 63	−0,06	− 1	− 1,46	— 2	−19,34	−33	−0,44	— 3	+ 2,27	+ 8	+ 28	+30	+14	+
13	+1,56	+45	+2,00	+ 53	+ 2,05	+ 23	+2,15	+ 42	+ 2,89	+ 15	+10,7	+28	−1,93	— 7	−22,8	−29	−40,86	−38	−147	—
14	+ 0,04	+ 3	0,64	− 47	+0,42	+ 15	+0,04	+ 2	— 1,88	−15	+0,49	+ 2	−3,29	− 36	— 6,59	−17	— 3,53	— 5	+0,19	−
15	+ 0,33	+ 25	+ 0,21	+ 68	+0,55	+ 78	+0,45	+ 25	+ 0,32	+ 11	+ 5,4	+27	+0,62	+ 12	+ 5,29	+24	+ 0,28	0	+33,1	+
16	+0,64	+50	+ 0,25	+ 33	+1,21	+ 97	+1,10	+ 74	— 9,50	−58	+6,90	+31	+ 3,37	+ 46	+ 3,37	+ 46	+ 1,8	+ 4	+148	+1
17	+0,74	+35	+ 0,34	+ 16	+1,28	+ 50	+ 1,67	+ 46	+ 4,40	+31	+3,3	+21	+0,44	+ 5	— 0,50	— 1	+ 5,0	+ 4	+121	+
18	−0,31	−15	−0,24	− 28	+0,32	+ 16	0	0	+ 0,80	+ 15	−1,4	— 7	−0,88	− 12	+ 0,80	+ 3	+18,00	+12	+ 11	+
D	+0,38	+46%	+0,34	+31%	+0,96	+72%	+0,74	+52%	−2,5	−2%	+0,7	—	0,95	+4%	— 3,5	+3%	−15,0	−14%	+ 12,5	+2

Tab. Nr. 7

Euphyllinversuche.

Die durch Euphyllin bewirkten Veränderungen der % der Rückresorption.

Nr.	H_2O	Ca	Na	Cl	P	K	Harnsäure	Harnstoff	Kreatinin
1	−0,4 %	−0,6	−0,8	−0,7	−0,6	+0,4	+4,5	+2,7	+11,3
2	−2,8	−1,3	−3,4	−3,4	+1,1	+3,0	−2,4	−4,7	+15,2
3	−2,0	−0,4	−2,0	−2,4	+3,1	+10,9	−0,9	+18,7	+24,5
4	−1,0	—	−1,6	−0,9	−2,1	−5,7	−1,1	−8,3	−1,5
5	−0,3	−0,06	+0,1	O	−0,6	O	−0,4	+0,8	+7,0
6	+0,2	O	+0,2	+1,1	+2,0	+4,3	+3,9	+10,2	+20,5
7	−0,7	−0,57	−1,2	−0,8	−2,0	+3,4	−2,0	−1,0	+33,9
8	−0,4	−0,1	−1,2	−1,1	−7,2	−3,9	−0,6	−0,7	+16,6
9	+0,3	+0,44	+0,7	+0,3	+8,2	+10,0	+6,1	+1,0	+14,1
10	+0,5	+0,33	+0,5	+0,5	+3,4	+6,5	+4,2	+5,8	+41,7
11	−0,4	−0,4	−0,6	−0,5	−0,5	−3,5	−3,0	−5,6	−2,9
12	+0,4	+0,7	−0,8	+0,3	+4,2	+20,0	+1,0	−0,4	−11,2
13	−2,1	−0,6	−4,3	−3,0	−7,5	−15,6	−7,4	−1,1	−18,6
14	O	+0,6	−0,4	O	+0,7	−1,5	+2,3	+2,9	+2,7
15	+0,4	−0,05	−0,3	+0,5	+1,9	−1,0	+2,5	+7,7	+38,9
16	+0,4	+0,3	O	+0,1	+11,0	+7,8	+2,1	+11,0	+19,4
17	+0,6	+0,9	+0,4	+0,6	+3,7	+4,2	+3,4	+20,7	+47,8
18	+0,5	+0,4	−0,2	+0,1	−0,3	+4,4	+2,0	+2,9	−4,0
D	−0,4	−0,01	−1,4	−0,5	+0,3	+1,2	+1,9	+3,0	+12,3

Tab. Nr. 8

Das Verhalten des Plasmas vor und nach der Euphyllininjektion.

Versuch	Ca		Na		Cl		P		K		Harnsäure		Harnstoff	
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n
90	8,0	8,1	317	320	372	365	5,68	5,4	22,8	21,2	9,4	9,4	15,2	17,8
91	10,5	10,8	202	191	438	412	13,2	12,7	20,6	21,2	9,7	10,2	28,5	23,9
92	10,2	10,4	334	334	354	347	5,0	4,4	22,2	20,0	6,8	7,0	26,2	29,5
93	10,4	10,3	327	322	365	374	5,0	5,2	19,8	20,0	6,6	6,6	16,6	17,0
94	11,4	10,6	346	355	368	380	3,3	3,0	21,0	21,2	7,1	6,5	24,8	26,2
Durch-schnitt	10,1	10,0	305	304	379	376	6,4	6,1	21,3	20,8	7,9	7,9	22,3	22,9

v = vor n = nach Zahlen = mgr.%